

AUS DER CHIRURGISCHEN ABTEILUNG DES STAEDTISCHEN
AUGUSTE-VIKTORIA-KRANKENHAUSES

BERLIN-SCHOENEBOURG

AERZTL. DIR.: PROFESSOR DR. MED. RICHARD MAATZ

DER KRONENTEST

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR
BIOLOGISCHEN PRUEFUNG DER OSTEOGENETISCHEN POTENZ
EINES HETEROLOGEN KNOCHENTRANSPLANTATES

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWUERDE
AN DEN MEDIZINISCHEN FACHBEREICHEN
DER FREIEN UNIVERSITAET BERLIN

VORGELEGT VON

GERHARD PALOWSKY

AUS BERLIN

1971

Aus der Chirurgischen Abteilung des Städtischen
Auguste-Viktoria-Krankenhauses
Berlin-Schöneberg
Ärztl. Direktor: Professor Dr. med. Richard Maatz

DER KRONENTEST

Tierexperimentelle Untersuchungen zur biologischen
Prüfung der osteogenetischen Potenz eines heterologen
Knochentransplantates

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Gerhard Palowsky
aus Berlin

Referent: Professor Dr.med. Richard Maatz

Korreferent: Professor Dr.med. Richard Willnow



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 18.12.1971

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
EINLEITUNG	5
Geschichte der Knochentransplantation und Testmethoden der Spanprüfung	6
EIGENE UNTERSUCHUNGEN	14
Aufgliederung der Versuchsgruppen	14
ERGEBNISSE	18
I. Der Kronentest	18
II. Paravertebrale Spananlagerung	22
III. Muskeltest (1 Span)	25
IV. Muskeltest (2 Späne)	27
V. Subcutantest (Spongiosa)	30
VI. Subcutantest (Corticalis)	34
VII. Subcutantest (Spongiosa-Pulver)	37
DISKUSSION	39
SCHLUSSFOLGERUNGEN	42
LITERATUR	43

E i n l e i t u n g

Die heutige Bedeutung heterologen Knochenmaterials in der chirurgischen Anwendung am Menschen ist ein Erfolg experimenteller und klinischer Forschung der letzten Jahrzehnte. Sie ist eng verknüpft mit der Entwicklung optimaler Konservierungsverfahren und biologischer Prüfungsmethoden.

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung von Herrn Prof. Dr. med. R. M A A T Z , als experimenteller Beitrag bei der Suche nach neuen Methoden zur Bestimmung der Wertigkeit eines knöchernen Transplantates.

Neben einem kurzen Überblick über die Geschichte der Knochentransplantationen und der angewandten Untersuchungsmethoden, wird über 476 eigene knöcherne Transplantationen an 93 WISTAR - Ratten berichtet.

Es wurden ausschließlich heterologe Knochenspäne industrieller Fertigung - KIELER Span nach MAATZ und BAUERMEISTER - verwandt und unter den Bedingungen verschiedenartiger Lagerreaktion untersucht.

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, Herrn Prof. MAATZ für die Überlassung des Themas und seine fördernde Unterstützung herzlichen Dank zu sagen.

Herrn Dr.med. B. BRAUN (Melsungen) danke ich für die bereitwillige Unterstützung bei den Tierversuchen und Herrn Prof. BRANDENBURG für die Anfertigung der histologischen Präparate.

Die Anfänge einzelner heteroplastischer Transplantationen sind zu Beginn des 19. Jahrhunderts zu finden (B.HEINE, FLUORENS). Erst OLLIER war es, der 1858 erstmals eine systematische Forschung auf diesem Gebiet einleitete, autologe, homologe und heterologe Transplantationen unterschied und im Tierexperiment untersuchte. Er schrieb dem mitverpflanzten Periost die alleinige Knochenneubildungsfähigkeit zu und hielt infolge schlechter Ergebnisse heterologer Transplantationen, artfremdes Gewebe für minderwertig.

Demgegenüber berichtet BARTH 1895, nach ersten histologischen Untersuchungen transplanterter auto-, homo- und heterologer, frischer und toter Knochenspäne mit und ohne Periost, über deren Gleichwertigkeit beim Einbau im Wirtsorganismus.

Seinen Beobachtungen zufolge, verhielt sich das transplantierte Knochengewebe im Wirtskörper passiv, starb in jedem Falle ab, wurde z.T. lacunär resorbiert und erst dann langsam durch körpereigenes Gewebe ersetzt. Die Knochenneubildung wurde von ihm als reine Lagerleistung erkannt und der Ersatz als schleichende Substitution angesehen.

Lange Zeit war BARTHs Theorie von der Gleichheit knöcherner Transplantate unbestritten und führte daneben zur Verwendung von Gold, Elfenbein und Hartgummi in der Knochenchirurgie.

Erst MARCHAND konnte durch experimentelle Untersuchungen BARTH 1908 zur Aufgabe seiner Theorie überzeugen.

1909 berichtete G. AXHAUSEN über große experimentelle Transplantationsserien. Auch er widerlegte die Lehre BARTHs von der biologischen Gleichheit knöcherner Transplantate und schrieb in erster Linie dem mitverpflanzten Periost osteogenetische Fähigkeiten zu, in der Wertigkeit gefolgt vom Markgewebe und Lagergewebe. Er sah die besten Ergebnisse bei der Verpflanzung autologen Knochens, beschrieb die Unterlegenheit homologen Gewebes und sprach dem heterologen Knochentransplantat jede osteogenetische Potenz ab.

Die von ihm entwickelte Osteoblasten - Lehre sah die Knochenneubildung ausschließlich an spezifische, differenzierte Zellen, die Osteoblasten, gebunden.

Aufbauend auf AXHAUSENs Lehre, wurde durch LEXERs Untersuchungen und die Veröffentlichung seiner Monographie:

" Die freien Transplantationen " im Jahre 1924, in der Folgezeit die autoplastische Transplantation frischen Knochengewebes in den Vordergrund gestellt und im klinischen Bereich fast ausschließlich vorgenommen.

Durch die guten Erfolge der Autoplastik wurden homoioplastische Transplantationen seltener und die Heteroplastik lange Zeit völlig aufgegeben.

Erst mit den 1934 veröffentlichten Arbeiten ORELLs und seiner Entwicklung heterologer macerierter Späne aus Ochsenknochen, die als os purum temporär unter die Tibiadiaphyse des Empfängers implantiert, durch Callusbildung in das autoplastisch wirksame os novum überführt und dann wie homologes Material transplantiert wurden, wurde erneut das Interesse am heterologen Knochen geweckt.

1936 gab SPEMANN seine experimentellen Studien zur Knochenneubildung bekannt. Er glaubte, daß die unspezifische, pluripotente Mesenchymzelle des Lagers sich unter dem Einfluß von Stoffen aus dem abgestorbenen Knochen, in eine spezifische osteogene Zelle entwickeln kann und begründete damit die Induktions - Lehre, die in LEVANDER einen eifrigen Verfechter fand.

LEVANDER glaubte 1941 bei seinen Untersuchungen im Knochengewebe einen alkohollöslichen Wirkstoff gefunden zu haben, der bei der Nekrose implantierten Spangewebes frei wird und für die Knochenneubildung durch Auslösung von Bindegewebsmetaplasie von entscheidender Bedeutung sein sollte.

Mit den Berichten INCLANs 1942, über die erfolgreiche Verwendung tiefgefrorener homologer Knochenspäne, wurde die weitere Entwicklung der Knochentransplantation artgleichen

und artfremden Gewebes eingeleitet und später von BUSH 1947 der Begriff der Knochenbank geprägt.

Die Konservierung homologer und heterologer Späne ging danach verschiedene Wege:

1. Die Konservierung homologer und heterologer Späne durch Tiefkühlung oder chemische Behandlung und Aufbewahrung in Merthiolat, Cialit, Palavit, Blutkonserven oder Serum.
2. Die Lyophilisierung nach RITTER und
3. Die Entwicklung schonender Macerationsverfahren heterologer Knochen und seine industrielle Herstellung, wie sie mit dem KIELER Span nach MAATZ und BAUERMEISTER erreicht wurde.

In der ersten Begeisterung für die Tiefkühlspäne wurden, vor allem infolge des durch den Einfluß des 2. Weltkrieges erhöhten Bedarfs, nicht nur homologe Knochen-späne zu Transplantationszwecken verwandt, sondern gleichzeitig auch heterologe Späne am Menschen verpflanzt.

Die Erfolge bei der Verwendung des heterologen Tiefkühlspanes waren nicht befriedigend. Neben einer Sensibilisierung des Körpers mit tierischem Eiweiß, war die Hemmung der Knochenregeneration stärker, als die durch immunologische Vorgänge am homologen Span erfolgte Einbauhemmung (ECKE et al.).

Die Versuche von RITTER, durch Lyophilisierung und Tiefkühlung, heterologes Knochenmaterial in seinen antigenen Eigenschaften abzuschwächen, brachte ebenfalls keinen Erfolg.

Demgegenüber zeigte der mit Wasserstoffsuperoxyd weitgehend enteweißte und im Ätherdampf entfettete, heterologe KIELER Knochen-span keinerlei Sensibilisierung des Wirtsorganismus und konnte absolut steril gelagert und verpflanzt werden.

Nach früheren uneinheitlichen und z.T. unzulänglichen experimentellen Testmethoden, wurde mit der Entwicklung transplantationsfähigem heterologen Knochengewebes nach vergleichenden Prüfungsmethoden gesucht.

Nach ECKE ist der knöcherne Einbau eines Transplantates als komplexes Phänomen anzusehen und besteht aus einer Wechselwirkung zwischen Transplantat und Lager. Die optimale Beurteilung der Spanleistung setzt daher eine konstante Lagerleistung als unerlässlich voraus. Dabei ist die unterschiedliche Lagerpotenz im ersatzstarken-, ersatzschwachen- und ersatzunfähigen Lager zu berücksichtigen.

Bei geringer osteogenetischer Potenz eines Transplantates kann der knöcherne Einbau durch vermehrte Lagerleistung gefördert werden. Dagegen kann ein hochwertiger Knochenspan auch im ersatzschwachen Lager Knochenneubildung hervorrufen.

Dieser unterschiedlichen Lagerleistung muß deshalb bei vergleichenden Prüfmethoden Rechnung getragen werden, zum anderen auch die erheblich differierende Reaktion der Versuchstiere bedacht werden.

Es ist bekannt, daß Kaninchen auch im ersatzschwachen Lager regelmäßig zu heterotoper Knochenbildung neigen und auf nahezu jeden Reiz mit Knochenneubildung reagieren.

G. AXHAUSEN, LEXER und MAATZ konnten zeigen, daß die Ergebnisse bei Transplantationsserien an Hunden größenordnungsmäßig denen des Menschen vergleichbar sind.

OLLIER verpflanzte in 68 Tierversuchen homologe und heterologe, periostgedeckte Knochen in die Weichteile von Kaninchen und beobachtete dabei Knochenneubildung.

INCLANS Versuche wurden an Hunden und Kaninchen durchgeführt.

BUSH und GARBER verpflanzten autologe und homologe Späne in die Muskulatur und den Beckenkamm von Kaninchen und verglichen frische und konservierte Knochen miteinander.

REYNOLDS und OLIVER beobachteten Knochentransplantationen in die Hundetibia.

ROTH benutzte bei seinen Untersuchungen die Femurknochen von Kaninchen und Hunden als knöcherne Lager, KREUZ den Radius des Hundes, ebenfalls GUILLEMENT, STAGNARA und DUBOST-PERRET.

W. AXHAUSEN untersuchte auto-, homoio- und heterologen, frischen und kältekonservierten Knochen an Hunden und verpflanzte teils in die Weichteile, teils in das knöcherne Lager.

Er fand bei frischen autoplastischen Transplantationen die Knochenneubildung an ein zweiphasisches Geschehen gebunden. An die erste Phase, die nach 4 - 5 Tagen von überlebenden Zellen des Transplantates ausging, schloß sich nach 3 - 4 Wochen die zweite Phase der Knochenneubildung an, die unter dem Einfluß des abgestorbenen überpflanzten Knochengewebes, in der Bildung osteogenetischer Zellen im Lagerbindegewebe bestand. In einem Teil der Fälle konnten diese Vorgänge auch bei frischer Homoioplastik beobachtet werden, jedoch niemals bei der Heteroplastik.

Zur Prüfung metaplastischer Knochenbildung macerierter heterologer Knochenspäne, wurden diese von BAUERMEISTER in die Rückenmuskulatur von Hunden eingelegt. KOCH implantierte heterologe Spongiosa in die Rücken- und Oberschenkelmuskulatur von Kaninchen, SCHEIBERER und W. AXHAUSEN in den M. rectus abdominis des Menschen und HAASCH, im Zusammenhang mit Schenkelhalsnagelungen, in die Oberschenkelmuskulatur des Menschen.

Es wurde erkannt, daß das Weichgewebe zu Prüfzwecken der Transplantatgüte ungeeignet ist, da nach W. AXHAUSEN nur ein frischer autologer Knochen zur Osteogenese in der Muskulatur befähigt ist.

Während KOCH, SCHWEIBERER und AXHAUSEN keine metaplastische Knochenbildung bei heterologen Transplantaten sahen, konnten HAASCH und BAUERMEISTER mit dem Kieler Span auch im ersatzschwachen Lager fast regelmäßig Knochenneubildung nachweisen.

Sämtlichen Untersuchungsmethoden lasteten jedoch Fehler-

quellen an, die sich auch in den unterschiedlichen Ergebnissen widerspiegeln.

MAATZ berichtete erstmals 1952 auf dem Chirurgenkongreß in München über eine Testmethode zur Prüfung der Spanleistung im ersatzstarken Lager unter konstanter Lagerpotenz. Seinen Untersuchungen lag die Erkenntnis zugrunde, daß in allen spongiösen Skelettanteilen des Empfängers eine konstante Lagerleistung besteht und in diesen optimale vergleichende Untersuchungen verschiedener Spanarten möglich sind. Die von ihm 1954 als *S p o n g i o s a - T e s t* veröffentlichte Methode schuf erstmals einheitliche Versuchsbedingungen.

Mit einer Rohrstanze von 5 mm $\varnothing$ wurden von ihm im spongiösen Femurkondylus des Hundes genormte Defekte gesetzt, in die das zu testende Material formschlüssig eingepaßt wurde. In einem Lochtest, d.h. einem freibleibenden Defekt gleicher Größe der Wirtsspongiosa, die nicht mit einem Span ausgefüllt wurde, konnte vergleichend die unbeeinflusste Lagerleistung in späteren histologischen Untersuchungen beurteilt werden.

Es konnte mit dieser Methode schon nach 10-15 Tagen eine sichere Aussage über den Ablauf des unmittelbaren Einheilungsvorganges gemacht werden.

Die Callusbildung, das Ausmaß der schleichenden Substitution und der bindegewebigen Einscheidung konnten als Maßstab für die Spanleistung und die Gewebsreaktion objektiviert werden. Unterschiede der osteogenetischen Leistung unterschiedlicher Spanarten waren in kurzer Zeit erkennbar.

Diese Methode war deshalb auch als *S c h n e l l - T e s t* allen früheren, langdauernden Versuchsanordnungen deutlich überlegen.

Nach MAATZ sind 3 Fähigkeitsstufen der Knochenspäne zu unterscheiden:

1. Die Osteogenität eines Spanes, d.h. die Knochenbildung aus dem eigenen Material.
2. Die Induktionsfähigkeit, d.h. die Fähigkeit des Knochens eine metaplastische Knochenneubildung anzuregen.
3. Die Fähigkeit Callus anzulocken, d.h. ob ein Span das Lager zur Callusbildung anregt, es nicht beeinflusst oder sogar hemmt.

Für W. AXHAUSEN ist für die Beurteilung eines Knochentransplantates

1. der Ablauf des unmittelbaren Heilungsvorganges,
2. die osteogenetische Potenz des Transplantates und
3. die Art und Geschwindigkeit des knöchernen Umbaus entscheidend.

Bei jedem Transplantat stirbt das Knochengewebe mit seinen Osteocyten nach der Überpflanzung ab und muß durch Anbau und Abbau durch neugebildeten lebenden Knochen ersetzt werden.

Auch der frische autologe Knochenspan wird nicht einfach in toto übernommen, sondern durch neues ortsständiges Knochengewebe ersetzt. " Dem substituierenden Faserknochen geht die Nekrose des autologen Knochentransplantates voraus " (KÄMMERER und EGER).

MAATZ und GRAF konnten jedoch nachweisen, daß ein Teil des Gefäßapparates transplantierte, autologer Spongiosa überlebt und durch Capillaranastomosen mit den Gefäßen der Umgebung Verbindungen aufnimmt.

Nach GRAF war im Spongiosatest am Hund jedoch weder beim lebenden homoioplastischen, noch beim heteroplastischen Transplantat ein Überleben funktionsfähiger Gefäße erkennbar.

Der heterologe KIELER Span hat kein eigenes Gefäßnetz. Er besteht aus einem Gerüst von Fibrillen und Kristalliten, das von allem Weichgewebe befreit ist (MAATZ u. BAUERMEISTER).

Das Eiweiß der Fibrillen ist denaturiert und immunologisch

inaktiv (KIENHOLZ und KEMKES).

Dadurch besteht gegenüber arteigenen und artfremden Spänen, infolge des Ausbleibens der sonst zuerst eintretenden Fremdkörperreaktion, der Vorteil der reizlosen und schnelleren Einheilung.

Daß der heterologe KIELER Span eine biologisch hochwertige Knochensubstanz mit starker calluslockender Eigenschaft darstellt, konnte in langjähriger klinischer Anwendung am Menschen bewiesen werden.

Es war Zielsetzung eigener experimenteller Untersuchungen an der Ratte, den Anregungen MAATZ folgend, diese Fähigkeit unter dem Einfluß verschiedenartiger Lagerreaktionen zu beobachten und als Testmethode der Spanleistung in einer standardisierten Versuchsanordnung, Knochenneubildungsvorgänge auszulösen (KROWENTEST).

E i g e n e Untersuchungen.

Bei 93 männlichen WISTAR - Ratten im Alter von 3 Monaten, wurden insgesamt 476 Transplantationen heterologen Knochens vorgenommen.

Als Transplantat kam ausschließlich der nach dem Verfahren von MAATZ und BAUERMEISTER aus Kalbs- und Rinderknochen hergestellte, heterologe KIELER Span zur Verwendung.

Da nach MAATZ der biologische Wert des KIELER Spanes um so größer ist, je jünger das Spendertier ist und in dem folgend beschriebenen Testverfahren stärker tragfähiges Material, wie es aus Rinderknochen gewonnen werden kann und im klinischen Gebrauch z.T. erforderlich ist, nicht notwendig war, wurden für sämtliche Transplantate Späne aus Kalbsknochen verwandt.

Es wurden damit zur Prüfung Transplantate gleicher Qualität und Spanleistung, in Gewebe unterschiedlicher Lagerleistung verpflanzt.

Aufgliederung der Versuchsgruppen :

A. Implantation in e r s a t z s t a r k e s Lager.

I.) K R O N E N T E S T .

20 Tieren wurde eine Spongiosa-Corticalisscheibe von 10 mm Ø und 1,5-1,6 mm Dicke auf das vom Periost befreite, unverletzte Schädeldach aufgelegt.

Dabei wurde die Galea von einem rechtsseitigen lateralen Bogenschnitt abgehoben, das Periost medial gespalten, vom Knochen abgelöst und nach Auflegen des Implantates den Spanrändern weitmöglichst wieder aufgelegt.

Das Implantat lag mit seinem kräftigen spongiösen Anteil der Schädelkalotte fest an. Der schmale corticale Saum war zur Vermeidung vorzeitiger galealer Resorption hautwärts gelegen.



Abb. 1) Kromentest nach MAATZ.

Demonstration der Lage des Transplantates auf dem Schädeldach der Ratte. In diesem Fall handelt es sich um eine rein spongiöse Scheibe. Im Originalversuch wurde ein Spongiosa-Corticalisspan mit überwiegendem, calottenwärts gelegenen spongiösen Anteil verwendet.

B. Implantation in b e d i n g t ersatzfähiges Lager.

II.) MUSKELTEST in unmittelbarer Nähe eines knöchernen Lagers.

Bei 20 Tieren erfolgte die paravertebrale Anlagerung eines Spongiosa-Zylinders von 4 mm Ø und 15 mm Länge an den rechten Wirbelbogen- Dornfortsatzwinkel.

C. Implantation in e r s a t z s c h a c h e s Lager.

III.) Reiner MUSKELTEST .

10 Tieren wurde ein Spongiosa-Zylinder von 4 mm Ø und 15 mm Länge in den rechten Glutäal muskel implantiert.

IV.) 13 Tieren wurden jeweils 2 Spongiosa-Zylinder von 4 mm $\varnothing$ und 5mm Länge beiderseits intraglutäal implantiert.

D. Implantationen in ersatz unfähiges Lager.

SUBCUTANTEST

V.) 20 Tieren wurden jeweils 8 Spongiosascheiben von 15 mm $\varnothing$ und 0,8 - 0,9 mm Dicke in das subcutane Gewebe implantiert. Als Implantationsorte wurden die Ansätze der vorderen Extremitäten, beiderseits die laterale Lendenregion, die Ansätze der hinteren Extremitäten und für 2 Implantate die genitalnahe Ventralseite gewählt.

VI.) 20 Tieren wurden analog der Gruppe V, jeweils 8 Corticalisscheiben von 15 mm $\varnothing$ und 0,8 mm Dicke subcutan eingepflanzt.

VII.) 10 Tieren wurde Spongiosa-Pulver, entsprechend der Menge einer Spongiosascheibe von 1,5 mm $\varnothing$ und 0,9 mm Dicke, subcutan implantiert. Die Lokalisation der Implantate entsprach denen der Gruppen V und VI.

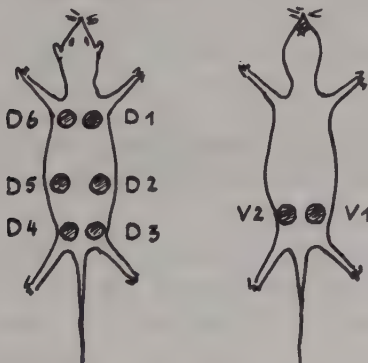


Abb. 2) Implantationsstellen bei der Ratte.
D = dorsal V = ventral

Sämtliche Tiere wurden im Bereich der Implantationsorte ausgiebig enthaart, die Haut mit Äther-Alkohol entfettet und mit Merfen desinfiziert. Die Operation erfolgte in Äther-Allgemeinnarkose unter streng aseptischen Kautelen. Anschließend wurden die Tiere durch Ohrmarken markiert und den Versuchsgruppen entsprechend in Gitterkäfigen zu jeweils 5 Tieren gehalten.

Die Ernährung der Versuchstiere erfolgte ausschließlich mit handelsüblicher, gepreßter Trocken-Vollnahrung für Nagetiere ohne weitere Beigaben, und normales Leitungswasser.

Die Versuchsdauer wurde bei den Gruppen III und IV zeitlich begrenzt. Um histologische Frühergebnisse der Lager- und Spanreaktion zu erhalten, wurden die Tiere in monatlichen Abständen getötet.

In allen anderen Versuchsgruppen blieben die Tiere bis zur Erreichung des Alterstodes oder des vorzeitigen, nicht versuchsbedingten Todes, am Leben.

Die Implantate wurden dann mit dem umgebenden Gewebe entnommen, in 10% Formalin-Alkohol fixiert und nach Entkalkung in Paraffin eingebettet und geschnitten.

Die Färbung erfolgte mit Hämatoxylin-Eosin und nach van Gieson.

I.)

D e r K R O N E N T E S T .

Die Versuchsdauer erstreckte sich über einen Zeitraum von 6 bis 23 Monaten.

Sämtliche Transplantate heilten reizlos ein und waren schon nach spätestens 4 Wochen fest mit der Unterlage verbunden. Bei der Autopsie der Tiere wurde die gesamte Schädelkalotte mit Implantat und darüber liegender Kopfhaut in toto entnommen.

Übersicht über die histologische Auswertung gibt die Tabelle 1 .

Sämtliche Implantate hatten einen guten knöchernen Anschluß zum Schädeldach gefunden. In einzelnen Fällen bestand ein lückenloser Kontakt in breiter Front über die gesamte Implantatfläche.

Zeichen von Fremdkörperreaktionen waren auch in frühen Versuchszeiten nicht auffällig.

Das histologische Bild zeigt den toten Span bereits nach 6 Monaten von lamellären Ausläufern neugebildeten Knochens durchsetzt. An der Kontaktfläche des Implantats mit dem Schädelknochen, ist die gesamte tote Knochensubstanz durch lebenden Knochen auf dem Wege der schleichenden Substitution ersetzt. Abb. 3 a, -b und -c .

Die bindegewebige Resorption ist begrenzt und überwiegt niemals das Ausmaß des knöchernen Ersatzes.

Dieser im 6. Monat nach Implantation erhobene Befund, war jedoch nicht in allen Versuchszeiten reproduzierbar.

In mehr als einem Drittel der Fälle konnte eine Knochenneubildung von 50% bis 70%, entsprechend der ursprünglichen Totsubstanz, gefunden werden. Die Implantationsdauer betrug dabei in einem Fall 7 Monate, in den anderen Fällen zwischen 12 und 23 Monaten.

Ein gleich großer Prozentsatz der Implantate ergab eine Knochenneubildungsrate von 30% - 40% zwischen dem 6.- 20. Monat.

Demgegenüber fanden sich in den restlichen Fällen trotz einer Versuchsdauer von 17 - 22 Monaten nur geringe Knochenneubildungen von 10% - 20% .

Es muß angenommen werden, daß hier entweder die Umbauvorgänge wesentlich langsamer vor sich gingen, oder durch nicht erkennbare Ursachen vorzeitig zum Stillstand kamen.

Das Ausmaß der galealen bindegewebigen Resorption unterschied sich auch in diesen Fällen nicht von denen raschen knöchernen Ersatzes.

In keinem Fall konnte ein als Fremdkörpersarkom aufzufassendes Geschwulstwachstum nachgewiesen werden.

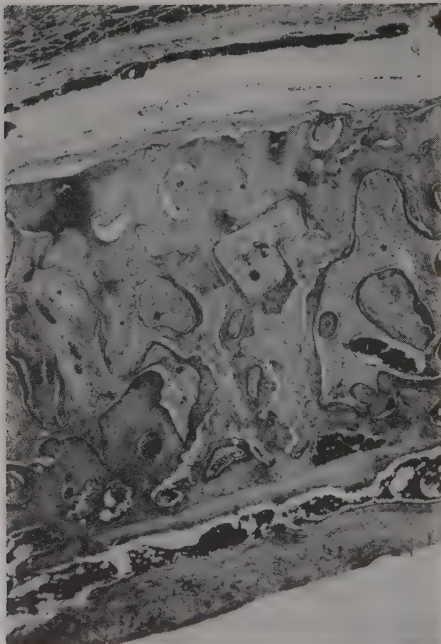


Abb. 3 a) KRONENTEST nach MAATZ

Mikrophotogramm nach Verpflanzung eines KIELER Knochenspanes auf das unverletzte, periostbefreite Schädeldach der Ratte. Transplantationszeit 6 Monate. Das Bild zeigt in der Übersicht alle Schichten. Der Span hat breiten Anschluß. An die Spongiosabälkchen ist neugebildeter Knochen in lamellärer Form angelagert. (Vergr. 25 x, H.-E. Färbung)

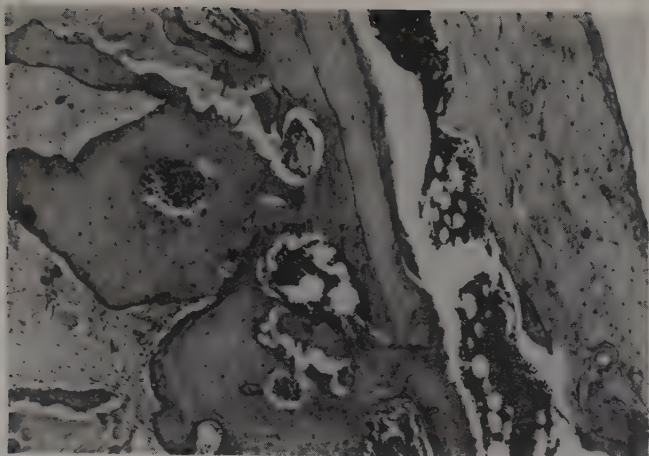


Abb. 3 b) Ausschnittvergrößerung aus Abb. 3 a.
 Rechts im Bild das Schädeldach der Ratte. Der heterologe
 Span wird schleichend durch lebenden Knochen ersetzt.
 (Vergr. 60 x , H.-E. Färbung)



Abb. 3 c) KRONENTEST 7 Monate nach Implantation.
 Die Markräume sind mit Fasermark ausgefüllt, daneben sind
 deutliche Knochenneubildungsvorgänge erkennbar.
 (Vergr. 25 x , H.-E. Färbung)

Corticalis - Spongiosa - Scheibe 10 mm Ø, 1,5 - 1,6 mm dick
aufgelegt auf das vom Periost befreite Schädeldach.

Rattenstamm: WISTAR ♂ 12 Wochen alt.

Tabelle 1

Tier Op. Nr. Datum	Wund- heilg.	Dauer des Versuchs Tötung Alterstod Zeit i. Mo.	L a g e r - u. S p a n r e a k t i o n Tumor Knochenr Ausmaß d. galealen Anschluß schleichenden bindegeweb. Resorp- Substitution	Bemerkungen
542 3.3.66 pp.	-	11. 9.66 6	Ø +	4/10 (+)
543 3.3.66 pp.	-	23.10.67 20	Ø +	1/10 (+)
544 3.3.66 pp.	-	20.10.67 20	Ø +	6/10 Ø
545 3.3.66 pp.	-	4.10.67 19	Ø ++	5/10 Ø
546 3.3.66 pp.	-	2. 8.67 17	Ø +	4/10 Ø
547 3.3.66 pp.	-	23. 9.66 7	Ø +++	7/10 (+)
548 3.3.66 pp.	-	18. 5.67 14 1/2	Ø +	3/10 +
549 3.3.66 pp.	-	3. 1.67 10	Ø +	3/10 (+)
550 3.3.66 pp.	-	15. 2.67 11 1/2	Ø ++	3/10 (+)
551 4.3.66 pp.	-	23.10.67 19 3/4	Ø +	5/10 (+)
552 4.3.66 pp.	-	5. 8.67 17	Ø +	1/10 (+)
553 4.3.66 pp.	-	21. 7.67 16 1/2	Ø +	5/10 Ø
554 4.3.66 pp.	-	11. 8.67 17	Ø +	1/10 Ø
555 4.3.66 pp.	-	2.11.67 20	Ø +	3/10 +
556 4.3.66 pp.	-	7.1.68 22	Ø +	2/10 +
557 7.3.66 pp.	-	30. 9.67 18 3/4	Ø -	-
558 7.3.66 pp.	-	9. 1.67 10	Ø +	3/10 (+)
559 7.3.66 pp.	-	28. 1.68 22 3/4	Ø +	5/10 Ø
560 7.3.66 pp.	-	5.10.66 7	Ø +	3/10 +
561 7.3.66 pp.	-	4. 3.67 12	Ø +	5/10 (+)

Span nicht auffindbar

II.) Paravertebrale Anlagerung von Spongiosazy lindern.

Die Transplantationszeit betrug zwischen 6 Monaten und 23 Monaten. Sämtliche Implantate zeigten primäre Einheilung. Wundinfektionen wurden in keinem Fall festgestellt.

Auffällig war bei der Beurteilung der histologischen Präparate, daß in allen Fällen die Spanreste weit ab vom knöchernen Lager des Wirtstieres in der Rückenmuskulatur lagen. Die Späne waren durch bindegewebige Abkapselungen völlig isoliert.

Die histologischen Bilder entsprachen denen der reinen Muskelteste der Gruppen III und IV .

Da die Späne der knöchernen Wirbelsäule der Versuchstiere nur angelagert und nicht fixiert worden waren, erklärt sich die sicher schon frühzeitig durch Muskelbewegungen eingetretene Verlagerung der Implantate in die Muskulatur.

Die Tabelle 2 zeigt die histologischen Untersuchungsergebnisse.

Nach anfänglicher Ausbildung eines zellreichen Bindegewebes, das in der Versuchszeit von 6 bis 12 Monaten zwischen den Bälkchen des spongiösen Implantates zu finden ist, sind mit zunehmender Versuchsdauer die Bindegewebszüge zellarm und reich an Fasergewebe.

Markgewebe ist nur vereinzelt und spärlich zwischen dem 12. und 20. Monat nachweisbar.

Als Veränderungen am Span sind in 65% Zeichen einer bindegewebigen Resorption zu finden. In 2 Fällen waren die Späne im Obduktionspräparat nicht auffindbar, in 2 Fällen hatte sich nach 17 und 20 Monaten ein Sarkom im Bereich der Implantation ausgebildet.

Eine Relation zwischen Versuchsdauer und Resorptionsquote bestand nicht. Es zeigten sowohl kurzzeitig, als auch länger im Versuch stehende Späne bindegewebige Resorptionen, während dagegen ebenso Späne nach 17 bis 20 Monaten weit-

gehend unbeeinflusst geblieben waren.

Da ein Kontakt der Implantate zum knöchernen Lager der Wirtstiere nicht erreicht wurde, konnten in keinem Fall metaplastische Knochenneubildungsvorgänge gefunden werden.

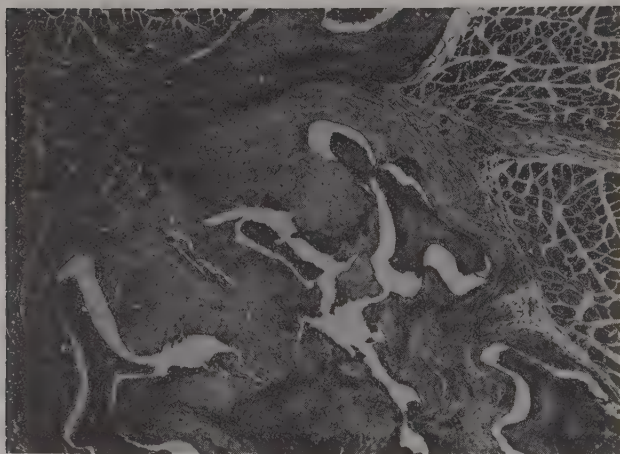


Abb. 4) Paravertebrale Anlagerung eines Spongiosazylin-
ders. Implantationsdauer 9 Monate. Die Spongiosabälkchen
sind von einem zellarmen, sehr faserreichen Bindegewebe
eingescheidet. Bindegewebige Resorption, keine metaplas-
tische Knochenneubildung erkennbar.
(Vergr. 25 x , H.-E. Färbung)

Spongiosa - Zylinder $4\frac{1}{2}$ mm $\emptyset$, 15 mm lang
angelegt an dem Wirbelbogen - Dornfortsatzwinkel
Rattenstamm: WISTAR σ 12 Wochen alt.

Tabelle 2

Tier Op.	Wund-	Dauer des Versuchs	La g e r r e a k t i o n	Ver ä n d e r u n g e n a m S p a n								
Nr.	heilg.	Tötung	Bildung ' . Riesen- Bindegew.	keine bindegew. schleicher Lysis durch								
Datum	Alterstod	Zeit	i. Mo. Markgewe zellen zellr. faserr.	Resorpt. Knochenersatz								
				plasmatische								
				Zirkulation								
542	3.3.66	pp.	-	11. 9.66	6	Ø	+	+	Ø	Ø		
543	3.3.66	pp.	-	23.10.67	20	Ø	Ø	++++	-	(+)	Ø	
544	3.3.66	pp.	-	20.10.67	20	(+)	+	+++	-	(+)	Ø	
545	3.3.66	pp.	-	4.10.67	19	Ø	Ø	+++	-	(+)	Ø	
546	3.3.66	pp.	-	2. 8.67	17	-	-	-	Span nicht auffindbar			Ø
547	3.3.66	pp.	-	23. 9.66	7	Ø	+	+	+	Ø	Ø	
548	3.3.66	pp.	-	18. 5.67	14 1/2	Ø	Ø	+	+	Ø	Ø	
549	3.3.66	pp.	-	3. 1.67	10	Ø	+	++	-	+	Ø	
550	3.3.66	pp.	-	15. 2.67	11 1/2	(+)	+	(+)	-	+	Ø	
551	4.3.66	pp.	-	23.10.67	19 3/4	Tumor (2,5 x 2 cm Größe) -Sarkom um die Spanreste herum gewachsen					Ø	
552	4.3.66	pp.	-	5. 8.67	17	-	-	-	Span nicht auffindbar			Ø
553	4.3.66	pp.	-	21. 7.67	16 1/2	Ø	Tumor	+	++	+	Ø	
554	4.3.66	pp.	-	11. 8.67	17	(+)	Ø	Ø	++	+	Ø	
555	4.3.66	pp.	-	2.11.67	20	Ø	Ø	Ø	+++	+	Ø	
556	4.3.66	pp.	-	7. 1.68	22	Ø	(+)	(+)	+++	-	Ø	
557	7.3.66	pp.	-	30. 9.67	18 3/4	(+)	Ø	(+)	++	+	Ø	
558	7.3.66	pp.	-	9. 1.67	10	Ø	+	+	++	+	Ø	
559	7.3.66	pp.	-	28. 1.68	22 3/4	Ø	Ø	(+)	+++	-	Ø	
560	7.3.66	pp.	-	5.10.66	7	Ø	+	++	-	(+)	Ø	
561	7.3.66	pp.	-	4. 3.67	12	(+)	+	(+)	-	(+)	Ø	

III.) Implantation eines Spongiosazylinders in die Glutäalmuskulatur.

Die Implantationszeit betrug zwischen 6 Wochen und 19 Monaten. In 2 Fällen trat eine postoperative Wundinfektion auf, die in 1 Fall nach 10 Tagen infolge Abszedierung zur Abstoßung des Implantates führte.

Die Tabelle 3 gibt die histologischen Untersuchungsergebnisse wieder.

Die Reaktion des Lagers ist gekennzeichnet durch Bildung von Riesenzellen und Markgewebe. Die Spongiosabälkchen sind sämtlich von zell- und faserreichem Bindegewebe eingeschleitet. Die weiten Markräume sind ebenfalls mit kernreichem fibrösen Mark ausgefüllt. Der Span wird durch bindegewebige Resorption langsam abgebaut.

In keinem Implantat fanden sich Zeichen einer Knochenneubildung.

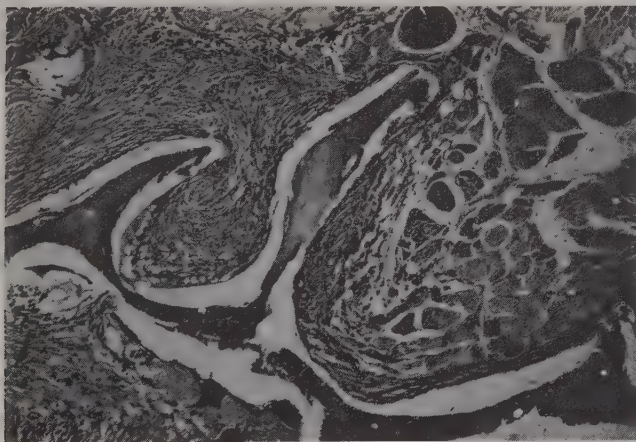


Abb. 5) Implantation eines Spongiosazylinders in die Muskulatur. Implantationsdauer 11 Monate. Einscheidung des Spanes durch zell- und faserreiches Bindegewebe. Keine Knochenneubildung durch Metaplasie.
(Vergr. 50 x , H.-E. Färbung)

SPONGIOSA - Zylinder in der Muskulatur

Zylinder 4 mm Ø, 15 mm lang
rechts intraglütal gelagert

Tabelle 3

Rattenstamm: WISTAR ♂ 12 Wochen alt

Tier Nr.	Op. Datum	Dauer tötung	des Versuchs Alterstod	Zeit i.No.	Implan- tations- ort	Wundheilung pp. Infek- tion	Ab- stoßung	Lagerung Rückbildung von Knochen- marksgewebe	Knochen- zellen	Bindegewebe zellreich faserreich	keine Resorption	Versäuerung knocherne Ersatz	am Spä- n Lysis durch plasmatische Zirkulation
562	7.3.66	8. 9.67	-	18	l.m.	-	+	+	+	+	-	Ø	Ø
563	8.3.66	28. 5.66	-	23/4	l.m.	+	-	+	++	+	-	Ø	Ø
564	8.3.66	21.12.66	-	8/2	l.m.	+	-	+	+	+	-	Ø	Ø
565	8.3.66	9. 3.67	-	12	l.m.	+	-	+	+	(+)	-	Ø	Ø
566	8.3.66	7.10.67	-	19	l.m.	+	-	+	+	+	-	Ø	Ø
567	8.3.66	21. 7.66	-	4/2	l.m.	+	-	++	+	+	-	Ø	Ø
568	8.3.66	18. 3.66	-	1/3	l.m.	+	+	-	-	-	-	-	-
569	8.3.66	20.10.66	-	7/2	l.m.	+	-	+	++	+	-	Ø	Ø
570	8.3.66	21. 4.66	-	1/2	l.m.	+/	-	(+)	+++	+	-	Ø	Ø
571	8.3.66	18. 6.66	-	3/2	l.m.	+/	-	+++	(+)	+	-	Ø	Ø

IV.) Implantation zweier kleiner Spongiosa- zylinder in die Glutäalmuskulatur.

Wegen der, im Vergleich zur Gruppe III wesentlich kleineren Implantate, erfolgt ihre gesonderte Bewertung.

Die Versuchsdauer erstreckte sich über einen Zeitraum von 5 - 21 Monate. Alle 26 Implantate waren reizlos in das Weichgewebe der Wirtstiere eingeheilt.

Bei der autoptischen Untersuchung wurden in 8 Fällen die Implantate nicht wieder aufgefunden. Die Verluste betrafen nicht nur Späne in langer Versuchsdauer, sondern auch solche, die erst 6 Monate im Versuch waren. Da andererseits die histologische Untersuchung in mehreren Fällen in einem Zeitraum von 12 - 16 Monaten nach der Implantation noch völlig unveränderte Knochenspäne zeigte, muß angenommen werden, daß sie wegen ihrer geringen Größe bei der Präparation übersehen wurden.

In Tabelle 4 finden sich die histologischen Untersuchungsergebnisse.

Als Lagerreaktion ist zwischen dem 5. und 10. Monat die Bildung von reichlichen Markgeweben erkennbar, in geringerem Maße auch noch in späteren Versuchszeiten bis zum 19. Monat nachweisbar. Die Implantate sind durch überwiegend zellarmes, faserreiches Bindegewebe abgekapselt. Bis auf einzelne Ausnahmen verfällt der Span in 78% der Fälle in großem Anteil der bindegewebigen Resorption.

Im Vergleich zur Gruppe III war die Fremdkörperreaktion bedeutend geringer, Riesenzellen wurden nur selten gefunden.

Das histologische Bild zeigt bei den intramuskulären Implantationen in keinem Fall metaplastische Knochenneubildungsvorgänge im Bereich der Spanreste.

Sarkomentstehungen in Abhängigkeit von der Implantation konnten auch in späten Versuchszeiten nicht gefunden werden.

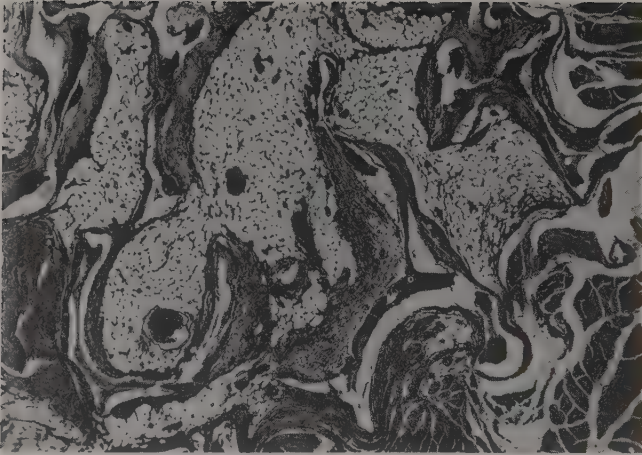


Abb. 6) Spongiosazyylinder in der Muskulatur.
 Implantationsdauer 11 Monate. Die Markräume sind überwiegend
 mit lockerem Fettmark ausgefüllt. Die bindegewebige Resorp-
 tion ist bereits weit fortgeschritten.
 (Vergr. 25 x , H.-E. Färbung)

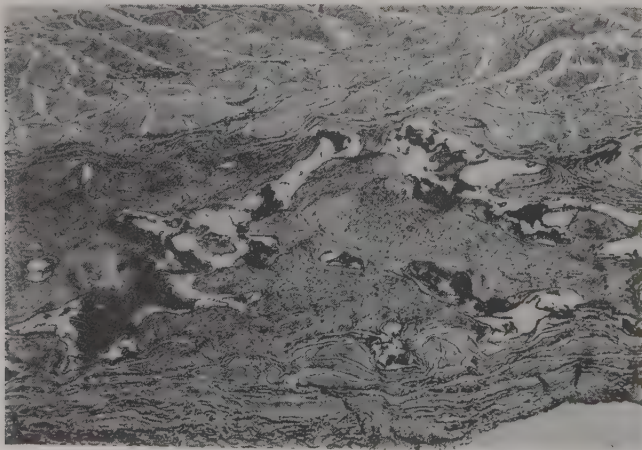


Abb. 7) Nach 21 Monaten ist die intramuskulär implantierte
 Spongiosa weitgehend resorbiert; sehr faserreiches Binde-
 gewebe. Keine Knochenneubildung.
 (Vergr. 25 x , H.-E. Färbung)

Tabelle 4

SPONGIOSA - Zylinder in der Muskulatur
Zylinder 4 mm Ø, 5 mm lang
beiderseits intragutal gelagert

Rattenstamm: Wistar ♂ 12 Wochen alt

Tier Nr.	Op. Datum	Dauer des Versuchs Tötung	Alter Zeit	Implan- tations- i.No.	Wundheilung pp. Infek- tion	Laager Bildung von Markgewebe sellen	sehr kaktion zellreich	Keine Resorption	Vernähen bindegewebige Knochenersatz	Lyse durch plasmatische Zirkulation
582	2.4.66	5.3.67	-	11	re.	-	-	-	-	-
583	2.4.66	1.4.67	-	12	re.	-	(+)	-	-	-
584	2.4.66	6.9.66	-	5	re.	+++	(+)	-	-	-
586	2.4.66	1.10.67	-	16	re.	+	(+)	-	-	-
587	2.4.66	22.2.67	-	10 ^{3/4}	re.	+	(+)	-	-	-
588	2.4.66	14.8.67	-	16/2	re.	+++	(+)	-	-	-
589	2.4.66	26.7.67	-	15 ^{3/4}	re.	-	(+)	-	-	-
590	2.4.66	1.10.66	-	6	re.	-	-	-	-	-
591	2.4.66	30.11.67	-	19	re.	+++	(+)	-	-	-
592	2.4.66	7.5.67	-	13	re.	+	-	-	-	-
593	2.4.66	20.10.67	-	18/2	re.	+	(+)	-	-	-
594	2.4.66	27.12.67	-	21	re.	+	(+)	-	-	-
595	2.4.66	28.11.67	-	20	re.	+	(+)	-	-	-

V.) Subcutane Implantation von Spongiosascheiben.

Die Versuche liefen über einen Zeitraum bis zu 22 Monaten. Aufschluß über die Auswertung gibt die Tabelle 5 .

Bei einer postoperativen Wundinfektion von 5%, kam es in 3,1% zur Abstoßung der knöchernen Implantate. Ein Tier mußte infolge ausgedehnter Abszedierung nach 3 Wochen aus dem Versuch genommen werden. Von den damit verbliebenen 149 Implantaten, waren 69, das sind 46,3%, am Ende des Versuchs soweit resorbiert, daß sie zur histologischen Untersuchung nicht verwendet wurden. Bei einem Großteil der Tiere waren die dünnen Spongiosascheiben bei den Nachuntersuchungen schon nach Ablauf von 1 - 3 Monaten zerbrochen und nur noch als Fragmente palpabel. Bevorzugt betroffen waren die ventral gelagerten Implantate.

In 9,4% (14 auf 149 verbliebene Implantate) kam es zur Ausbildung subcutaner Tumoren, die von der Bindegewebskapsel des Implantates ausgingen.

Histologisch handelte es sich in allen Fällen um teils polymorphzellige, teils spindelzellige, fibroplastische Sarkome mit expansivem lokalen Wachstum. Die Größe der Tumoren schwankte zwischen 1 x 2 cm bis 6 x 9 cm. Sie führten in kurzer Zeit zum Tode der Tiere.

Das erste Sarkom bildete sich nach 13 monatiger Versuchsdauer. Eine deutliche Zunahme der Sarkombildung in Abhängigkeit von der Versuchsdauer war erkennbar.

In 4 Fällen entstand an dem selben Tier ein primärer Zweitumor an einem anderen Implantationsort, der ebenfalls vom Kapselgewebe ausging und nicht als Metastase aufzufassen war.

Die restlichen 135 Implantate zeigten im histologischen Bild die Spongiosabälkchen überwiegend von zellarmem, faserreichem Bindegewebe eingescheidet, in einzelnen Fällen mit reichlicher Ausbildung von Fettmark. Die bindegewebige Resorption war in allen Präparaten in großem Ausmaß fortgeschritten, Knochenneubildung in keinem Fall erkennbar.

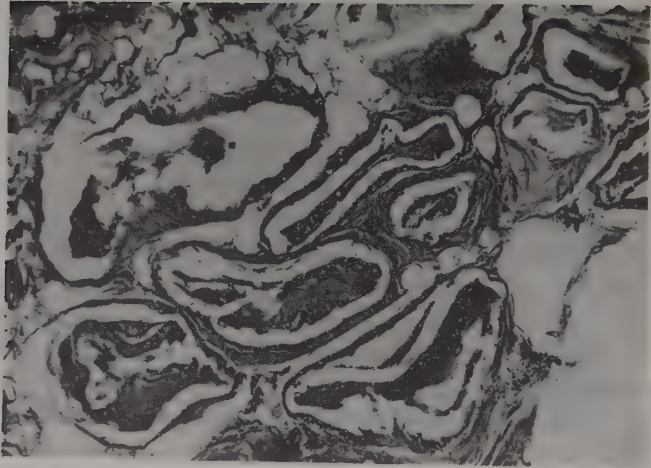


Abb. 8) Spongiosa in der Subcutis.
 Implantationsdauer 14 Monate. Bindegewebige Einscheidung
 und weitgehende Resorption der Knochenbälkchen.
 (Vergr. 60 x , H.-E. Färbung)



Abb. 9) Spongiosa in der Subcutis.
 Implantationszeit 14 Monate. Von der Bindegewebskapsel aus-
 gehendes Sarkom mit beginnendem invasiven Wachstum.
 (Vergr. 60 x, H.-E. Färbung)

Tier Nr.	Op. Datum	Dauer Tötung	des Versuchs Alterstod Zeit	i. Mo.	Implan- tations- ort	Wund- heilung	Infek- tion	Ab- stoßung	Lager- Tumor Größe	reak- tentwicklung Charakter	in den Markräumen		
											Fett- mark	zell- reich	faser-Reisen reich zellen
522	23.2.66	-	12. 6.67	15V2	D 1	+	-	-	-	-	Ø	(+)	++
					D 2	+	-	-	-	-	-	-	-
					D 3	+	-	-	5x3 cm	Sarkom	-	-	-
					D 4	-	+	+	3x2 cm	Sarkom	-	-	-
					D 5	+	-	-	-	-	-	-	-
					D 6	+	-	-	-	-	-	-	-
					V 1	+	-	-	-	-	-	-	-
523	28.2.66	18.3.66	-	3/4	V 2	+	-	-	-	-	-	-	-
					D 1-6	+	-	-	-	-	-	-	-
					V 1	-	+	+	-	-	-	-	-
524	28.2.66	-	29.11.67	21	V 2	+	-	+	-	-	-	-	-
					D 1	+	-	-	-	-	-	-	-
					D 2	+	-	-	-	-	Ø	(+)	+
					D 3	+	-	-	-	-	-	-	-
					D 4	+	-	-	-	-	Ø	(+)	+
					D 5	+	-	-	-	-	Ø	(+)	+
					D 6	+	-	-	-	-	Ø	(+)	+
525	28.2.66	-	17. 7.67	16V2	V 1	+	-	-	-	-	-	-	-
					V 2	+	-	-	-	-	-	-	-
					D 1	+	-	-	-	-	++	(+)	++
					D 2	+	-	-	3x2 cm	Sarkom	-	-	-
					D 3	+	-	-	-	-	+	(+)	++
					D 4	+	-	-	-	-	+	(+)	++
					D 5	+	-	-	-	-	-	-	-
526	28.2.66	-	17. 7.67	16V2	D 6	+	-	-	-	-	+	(+)	++
					V 1-2	+	-	-	-	-	-	-	-
					D 1	+	-	-	-	-	+	(+)	++
					D 2	+	-	-	-	-	-	-	-
					D 3-4	+	-	-	-	-	(+)	Ø	+++
					D 5	+	-	-	3x3 cm	Sarkom	-	-	-
					D 6	+	-	-	-	-	-	-	-
527	1.3.66	-	16. 5.67	13V2	V 1-2	+	-	-	-	-	-	-	-
					D 1	+	-	-	-	-	-	-	-
					D 2	+	-	-	-	-	Ø	(+)	+
					D 3	+	-	-	6x9 cm	Sarkom	Ø	++	Ø
					D 4	+	-	-	-	-	-	-	-
					D 5	+	-	-	-	-	-	-	-
					D 6	+	-	-	-	-	+	+	+
528	1.3.66	-	2.10.67	19	V 1	+	-	-	-	-	-	-	-
					V 2	+	-	-	-	-	-	-	-
					D 1	+	-	-	-	-	-	-	-
					D 2	+	-	-	-	-	-	-	-
					D 3	+	-	-	-	-	(+)	(+)	++
					D 4	+	-	-	-	-	Ø	Ø	++
					D 5	+	-	-	-	-	(+)	(+)	+
529	1.3.66	-	30. 6.67	16	D 6	+	-	-	-	-	Ø	(+)	+
					V 1	+	-	-	-	-	-	-	-
					V 2	+	-	-	-	-	-	-	-
					D 1	+	-	-	1x2 cm	Sarkom	-	-	-
					D 2	+	-	-	-	-	-	-	-
					D 3	+	-	-	-	-	Ø	(+)	+
					D 4	+	-	-	-	-	-	-	-
530	1.3.66	-	25. 4.67	13V4	D 5	+	-	-	-	-	Ø	(+)	+
					D 6	+	-	-	-	-	Ø	(+)	+
					V 1	+	-	-	-	-	-	-	-
					V 2	+	-	-	6x4 cm	Sarkom	-	-	-
					D 1	+	-	-	-	-	-	-	-
					D 2	+	-	-	-	-	Ø	(+)	-
					D 3	+	-	-	-	-	Ø	(+)	-
531	1.3.66	-	3. 1.68	22	D 4	+	-	-	-	-	-	-	-
					D 5	+	-	-	-	-	Ø	(+)	++
					D 6	+	-	-	-	-	Ø	Ø	+
					V 1	+	-	-	3x2 cm	Sarkom	-	-	-
					V 2	+	-	-	-	-	-	-	-
					D 1-6	+	-	-	-	-	-	-	-
					V 1-2	+	-	-	-	-	-	-	-
532	1.3.66	-	17. 1.67	10V2	D 1-6	+	-	-	-	-	-	-	-
					V 1-2	+	-	-	-	-	-	-	-

VI.) Subcutane Implantation von Corticalisscheiben.

Bei einer Versuchsdauer bis zu 21 Monaten, traten in 8,7% postoperative Wundinfektionen auf, die in 8,1% der Implantate (13 von 160) zur frühzeitigen Spanabstoßung führten.

In 4,3% kam es zur Entwicklung von Fremdkörpersarkomen, die sich analog der Gruppe V aus der bindegewebigen Kapsel des Implantates ausbildeten. Die Tumore erreichten eine Größe von 2 x 3 bis 5 x 6 cm und waren im histologischen Bild als fibroplastische Spindelzellsarkome zu differenzieren.

Die Implantate zeigten in der histologischen Auswertung sämtlich ein uniformes Bild. Der tote kompakte Span war zu allen Versuchszeiten reaktionslos von zellarmem Fasergewebe eingescheldet. Es fanden sich am Span weder Zeichen resorptiver, noch substitutiver Vorgänge.

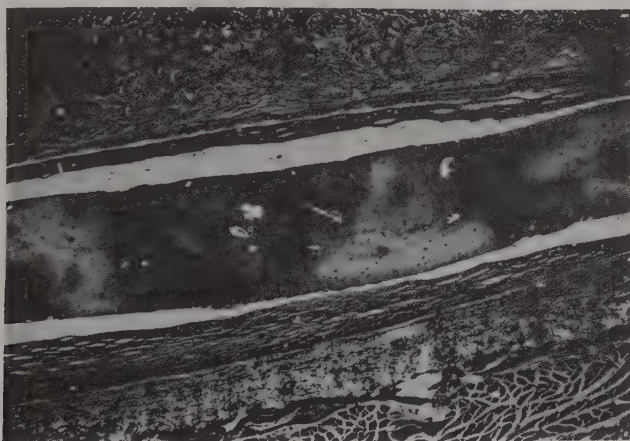


Abb. 10) Corticalisscheibe in der Subcutis.
Implantationsdauer 10 Monate. Der tote Span ist von zellarmem, faserreichem Bindegewebe eingescheldet. Keine Zeichen von Resorption oder Substitution.
(Vergr. 12,5 x , H.-E. Färbung)

Tier Nr.	Op. Datum	Dauer des Versuchs			Implan- tations- ort	Wundheilung			Tumorentwicklung		
		Tötung	Alter	Zeit i. Mo.		pp.	Infek- tion	Ab- stoßung	Größe	Charakter	Besonderheiten
501	23.2.66	-	17.7.67	17	D 1	+	-	-			
					D 2	+	-	-			
					D 3	+	-	-			
					D 4	+	-	-			
					D 5	+	-	-			
					D 6	+	-	-			
					V 1	-	+	+			
					V 2	+	-	-			
502	23.2.66	17.7.67	-	17	D 1	+	-	-			
					D 2	+	-	-			
					D 3	+	-	-			
					D 4	+	-	-			
					D 5	+	-	-			
					D 6	+	-	-	4x6 cm	Sarkom	
					V 1	+	-	-			
					V 2	+	-	-			
504	23.2.66	-	21.11.67	21	D 1	+	-	-			
					D 2	+	-	-			
					D 3	+	-	-			
					D 4	+	-	-			
					D 5	+	-	-			
					D 6	+	-	-			
					V 1	+	-	-			
					V 2	+	-	-			
505	23.2.66	-	2.11.67	20	D 1	+	-	-			
					D 2	+	-	-			
					D 3	+	-	-			
					D 4	+	-	-			
					D 5	+	-	-			
					D 6	+	-	-			
					V 1	+	-	-			
					V 2	+	-	-			
506	24.2.66	-	8.9.67	10 1/2	D 1	+	-	-			
					D 2	+	-	-			
					D 3	+	-	-			
					D 4	-	+	+			
					D 5	+	-	-			
					D 6	+	-	-			
					V 1	+	-	-			
					V 2	+	-	-			
507	24.2.66	8.11.67	-	20 1/2	D 1	+	-	-			
					D 2	+	-	-	4x5 cm	Sarkom	
					D 3	+	-	-			
					D 4	-	+	+			
					D 5	+	-	-			
					D 6	+	-	-			
					V 1	+	-	-			
					V 2	+	-	-			
508	24.2.66	-	15.5.67	14 3/4	D 1	+	-	-			
					D 2	+	-	-			
					D 3	+	-	-			
					D 4	+	-	-			
					D 5	+	-	-			
					D 6	+	-	-			
					V 1	+	-	-			
					V 2	+	-	-			
509	24.2.66	-	17.7.67	17	D 1	+	-	-			
					D 2	+	-	-			
					D 3	+	-	-			
					D 4	+	-	-			
					D 5	+	-	-			
					D 6	+	-	-	5x6 cm	Sarkom	
					V 1	+	-	-			
					V 2	+	-	-			
510	24.2.66	5.7.67	-	16 1/2	D 1	+	-	-			
					D 2	+	-	-			
					D 3	-	+	+	2x3 cm	Sarkom	
					D 4	+	-	-	3x3 cm	Sarkom	
					D 5	-	+	+			
					D 6	+	-	-			
					V 1-2	+	-	-			

Tier Nr.	Op. Datum	D a u e r des Versuchs			Implan- tations- ort	W u n d h e i l u n g			T u m o r e n t w i c k l u n g		
		Tötung	Alter	Zeit i. No.		pp.	Infek- tion	Ab- stoßung	Größe	Charakter	Besonderheiten
511	25.2.66	-	13.10.67	19½2	D 1	+	-	-			
					D 2	+	-	-			
					D 3	+	-	-			
					D 4	+	-	-			
					D 5	+	-	-			
					D 6	+	-	-			
					V 1	+	-	-			
					V 2	+	-	-			
512	25.2.66	-	21.12.66	10	D 1	+	-	-			
					D 2	+	-	-			
					D 3	+	-	-			
					D 4	+	-	-			
					D 5	+	-	-			
					D 6	+	-	-			
					V 1	+	-	-			
					V 2	+	-	-			
513	25.2.66	-	21. 9.67	19	D 1	+	-	-			
					D 2	+	-	-			
					D 3	+	-	-			
					D 4	+	-	-			
					D 5	+	-	-			
					D 6	+	-	-			
					V 1	+	-	-			
					V 2	+	-	-			
514	25.2.66	-	27.12.66	10	D 1	+	-	-			
					D 2	+	-	-			
					D 3	+	-	-			
					D 4	+	-	-			
					D 5	+	-	-			
					D 6	+	-	-			
					V 1	+	-	-			
					V 2	+	-	-			
515	25.2.66	-	2.10.67	19	D 1	+	-	-			
					D 2	+	-	-			
					D 3	+	-	-			
					D 4	+	-	-			
					D 5	+	-	-			
					D 6	+	-	-	3x2 cm	Sarkom	
					V 1	-	+	+			
					V 2	-	+	+			
517	28.2.66	-	27.12.66	10	D 1	+	-	-			
					D 2	+	-	-			
					D 3	+	-	-			
					D 4	+	-	-			
					D 5	+	-	-			
					D 6	+	-	-			
					V 1	-	+	+			
					V 2	-	+	+			
518	28.2.66	-	2. 7.67	16	D 1	+	-	-			
					D 2	+	-	-			
					D 3	+	-	-			
					D 4	+	-	-			
					D 5	+	-	-			
					D 6	+	-	-			
					V 1	+	-	-			
					V 2	+	-	-			
519	28.2.66	-	26.11.67	21	D 1	+	-	-			
					D 2	+	-	-			
					D 3	+	-	-			
					D 4	+	-	-			
					D 5	+	-	-			
					D 6	+	-	-			
					V 1	-	+	+			
					V 2	-	+	+			
520	28.2.66	-	17. 5.66	3	D 1	+	-	-			
					D 2	+	-	-			
					D 3	+	-	-			
					D 4	+	-	-			
					D 5	+	-	-			
					D 6	+	-	-			
					V 1	+	-	-			
					V 2	+	-	-			
521	28.2.66	-	14. 3.66	½2	D 1	+	-	-			
					D 2	+	-	-			
					D 3	+	-	-			
					D 4	+	-	-			
					D 5	+	-	-			
					D 6	-	+	+			
					V 1	-	+	+			
					V 2	-	+	+			

VII.)

Subcutane Implantation
von Spongiosapulver.

Die Implantationsmenge entsprach pro Implantationsort der einer Spongiosa-Scheibe von 15 mm $\varnothing$ und 0,8 mm Dicke.

Die Implantationszeit betrug zwischen 3 und 24 Monaten. Bei insgesamt 80 Implantationen war die Einheilung der Implantate in 6 Fällen durch Wundinfektionen, die in 2 Fällen zur Abstoßung des Knochenpulvers führten, kompliziert.

(Vergleiche Tabelle 7)

Bei der autoptischen Untersuchung der Tiere war es nur bis zu einer Versuchszeit von 10 Monaten möglich, Reste des implantierten Knochenmaterials nachzuweisen.

Das subcutane Gewebe war im Bereich der Implantationen sowohl makroskopisch, als auch in der mikroskopischen Untersuchung unauffällig.

Die noch verbliebenen Reste des Spongiosapulvers waren bereits nach 3 monatiger Implantation von zellarmem, sehr faserreichem Bindegewebe umgeben. Es zeichneten sich schon zu diesem Zeitpunkt sehr lebhaft Resorptionsvorgänge ab. Nach 10 Monaten waren im histologischen Bild nur noch vereinzelt Knochenbälkchen zu finden.

In keinem Fall waren metaplastische Knochenneubildungen zu erkennen. Neoplastische Veränderungen konnten ebenfalls in keinem Präparat nachgewiesen werden.

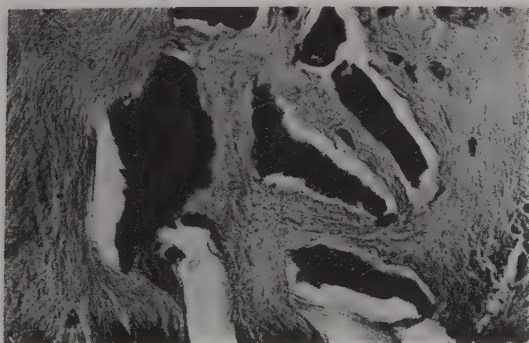


Abb. 11) Spongiosa-Pulver in der Subcutis. (3 Monate)
(Vergr. 100 x , H.-E. Färbung)

Knochenpulver

entsprechend der Menge einer Spongiosascheibe
von 15 mm Ø und 1,2 mm Dicke
subcutan gelagert (s. Skizze 2)

Rattenstamm WISTAR ♂ 12 Wochen alt

Tabelle 7

Tier Nr.	Op. Datum	Dauer Tötung	des Versuchs Alterstod	Zeit i. Mo.	Wundheilung pp. Infek- tion	Ab- stoßung	Tumor- entwicklung	Spa- n- reste
572	10.3.66	-	2.10.67	19	+ V 2	Ø	Ø	Ø
573	10.3.66	-	8.9.67	18	+ -	-	D 6 Lipom	Ø
574	11.3.66	-	10.11.67	20	+ -	-	Ø	Ø
575	11.3.66	-	9.7.67	16	+ V 1	V 1	Ø	Ø
576	11.3.66	-	3.1.67	10	+ -	-	Ø	+ D2/ D5
577	11.3.66	-	9.3.68	24	+ D 5	D 5	Ø	Ø
578	11.3.66	-	15.11.67	20	+ V 2	Ø	Ø	Ø
579	11.3.66	-	10.11.67	20	+ -	-	Ø	Ø
580	11.3.66	-	8.6.66	3	+ D1/V2	Ø	Ø	+ D1-D6/V ₉
581	11.3.66	-	5.1.67	10	+ -	-	Ø	+ D2-D4

D I S K U S S I O N der Versuchsergebnisse.

Es wurden 476 Implantationen eines heterologen Knochenspanes (KIELER Span) an der R a t t e vorgenommen und die wechselseitigen Beziehungen des Spanes und Lagers zueinander beobachtet.

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte unter den Gesichtspunkten der Einheilung des Transplantates, seiner Fähigkeit zur Anregung von Knochenneubildung bei unterschiedlicher Lagerleistung, dem Spanschicksal und blastogenetischer Veränderungen im Wirtskörper.

Die Implantate führten, auf die Gesamtzahl berechnet, in 5% zu einer lokalen entzündlichen Reaktion des Wirtsgewebes und diese dann in 4% zur Abstoßung der Implantate.

Während die Implantation auf das Schädeldach in keinem Fall durch eine Wundinfektion kompliziert wurde und bei 56 intramuskulären Spaneinlagerungen (bei 2 lokalen Entzündungen) nur in einem Fall der Span abgestoßen wurde, waren diese ungleich häufiger bei der subcutanen Implantation zu finden.

Außerdem besteht bei dieser Gruppe ein deutlicher Unterschied der Infektions- und Abstoßungsrate zwischen Spongiosa- und Corticalisimplantaten. 14 Wundinfektionen mit 13 Abstoßungen bei 160 corticalen Spänen, stehen 8 Infektionen mit 5 Abstoßungen der spongiösen Knochen bei gleicher Implantatzahl gegenüber.

Daneben ist auffällig, daß die entzündliche Reaktion vom Implantationsort beeinflußt wird.

Die ventrale Lagerung unter die genitalnahe Bauchhaut, zeigt eine 2 1/2 fach höhere Infektionsneigung. Zweifelsohne spielt hier, trotz Einpflanzung unter streng aseptischen Kautelen, die Lokalisation, infolge Reizung der frischen Wunde durch Exkremente und mechanische Reize durch das Tier, eine große Rolle.

Abstoßungen infolge immunologischer Unverträglichkeit scheiden mit Sicherheit in jedem Falle aus.

Das subcutane Lager führt in jedem Fall zur Isolierung des Fremdkörpers durch bindegewebige Einscheidung. Die Bindegewebsreaktion ist deutlich größer, als im Muskellager. Bei vorhandenem knöchernen Kontakt, wie ihn der Kronentest dem Implantat bietet, konnten diese Reaktionen des Wirtskörpers nicht beobachtet werden.

Die Fähigkeit des KIELER Spanes, den Wirtsknochen im ersatzstarken Lager zur Knochenbildung anzuregen, konnte im Kronentest bestätigt werden.

Die Umbauvorgänge im Sinne der schleichenden Substitution waren bei ersten histologischen Untersuchungen nach 6 Monaten schon deutlich fortgeschritten erkennbar.

Dem spongiösen toten Knochen sind zu diesem Zeitpunkt lamelläre Ausläufer neugebildeten Knochens angelagert, die Basis bereits vollständig durch neuen Knochen ersetzt. KÄMMERER u. EGER sprechen vom " Regenerationsknochen ", MAATZ prägte dafür den Begriff des " Kalluslockens ".

Das Besondere des Kronentestes ist die einzig der klinischen Anwendung vergleichbare Lagerung des Spanes bei der Ratte. Auf dem Schädeldach der Ratte ist es möglich, den Span form-schlüssig im Sinne eines Anlegespanes und weitgehend unbeeinflusst von mechanischen Verschiebungen, ruhig zu lagern.

Während einer Versuchszeit bis nahezu 23 Monaten gelang es der Ratte jedoch nicht, das knöcherne Implantat vollständig zu substituieren. Vielleicht wäre es einzelnen Tieren, die schon nach verhältnismäßig kurzer Versuchszeit ausgezeichnete Leistungen vollbracht hatten, gelungen. Der vorzeitige Tod der Tiere läßt leider den Beweis offen.

Die Versuche im ersatzschwachen und ersatzunfähigen Lager Knochenneubildung zu erreichen, waren erfolglos.

Der Ratte fehlt die Fähigkeit, unter dem Einfluß heterologer Späne (KIELER Span), metaplastisch lebenden körpereigenen Knochen zu bilden.

Die Entstehung von Sarkomen durch reizlos einheilende Fremdkörper, ist seit den experimentellen Untersuchungen von DRUCKREY, TURNER, ZOLLINGER, OPPENHEIMER, NOTDURFT und OTT bekannt und von allen Untersuchern als material-unabhängig erkannt worden.

Nach OTT ist ein Fremdkörpersarkom dadurch definiert, daß " eine chemisch cancerogene Substanz als Haupt- oder Mitursache dieses Sarkoms ausgeschlossen werden kann ".

Er hält den Beweis für erbracht, wenn im Tierexperiment der selbe Stoff in " Scheiben oder Klumpen, mit einer gewissen Größe implantiert, Sarkome auslöst, nicht aber in Pulverform ".

Die Abhängigkeit der Tumorbildung von Größe, Form und Oberflächenbeschaffenheit, findet durch große Versuchsserien NOTDURFTs ihre Bestätigung. Die Feststellung OTTs, daß die Sarkomquote um so höher ist, je reizloser die Fremdkörper einheilen und " durch Förderung der exsudativen und proliferativen Phase der Wundheilung " die Ausbildung einer derben fibrösen Kapsel bewirken, konnte auch in den eigenen Untersuchungen gesehen werden. Ebenfalls die höhere Tumorzahl bei spongiösen gegenüber glatten kompakten Scheiben.

Daß die von der Kapsel, des den heterologen Knochen umgebenden Bindegewebes ausgehenden Tumoren, den Fremdkörpersarkomen zugerechnet werden müssen, bestätigt die tumorfreie Implantationsserie mit pulverförmiger Spongiosa gleicher Spanqualität und Menge.

Mit der raschen Resorption des eingebrachten pulverförmigen Fremdkörpers, wurde auch das fibröse Bindegewebe wieder vollständig abgebaut.

Die Verhältnisse beim Kronentest und den intramuskulären Implantationen, sind von einem anderen Gesichtspunkt zu betrachten.

Beim Kronentest kommt es durch den direkten, breiten knöchernen Kontakt des implantierten Spanes und dem von ihm auf den Wirtsknochen ausgeübten Reiz, zu resorptiven und substitutiven Umbauvorgängen, die bei der Ratte während ihres ganzen Lebens nicht abgeschlossen sind.

Eine entsprechende Reaktion, wie sie bei der subcutanen Implantation scheibenförmigen Materials, infolge fibröser Abkapselung durch avaskuläres Bindegewebe, entsteht, konnte im Kronentest nicht gefunden werden. Neoplastische Veränderungen waren deshalb auch nicht aufgetreten.

Im Muskeltest war die bindegewebige Reaktion dem subcutanen Lager ähnlich, wenn auch von geringerem Ausmaß, und doch kam es bei 56 Implantationen nur in 2 Fällen nach 17 und nach 20 Monaten zu einem Sarkom.

Hier scheint die bessere Durchblutung der Muskulatur gegenüber der Subcutis, im Sinne der WARBURGschen Hypothese der Tumorentstehung als Folge eines chronischen Sauerstoffmangels, der Sarkomenstehung entgegengewirkt zu haben.

Eine endgültige Erklärung ist noch nicht gefunden.

S C H L U S S F O L G E R U N G E N .

Die experimentellen Untersuchungen eines ausgewählten Spanmaterials an der Ratte zeigen deutlich die Abhängigkeit der Spanleistung vom Lager.

Im KRONENTEST konnten mit einem heterologen Knochenspan (KIELER Span), regelmäßig Knochenneubildungsvorgänge ausgelöst werden.

Im ersatzschwachen und ersatzunfähigen Lager verfiel der Span als Fremdkörper der Resorption oder wurde bindegewebig isoliert.

Einschränkend muß jedoch gesagt werden, daß die R a t t e zur Prüfung der Leistungsfähigkeit eines Spanes nur bedingt geeignet ist. Dem Vorteil der wenig aufwendigen Tierhaltung, steht die unterschiedliche Reaktionsweise innerhalb des selben Tierstammes nachteilig gegenüber. Die Dauer der Implantation führt zu keinen vergleichsmäßig einheitlichen Ergebnissen.

Nach den gewonnenen Erkenntnissen ist der Kronentest bei der Ratte wahrscheinlich nur als Langzeitversuch geeignet. Vergleichende Untersuchungen verschiedenen Spanmaterials allein können dieses entscheiden.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- Axhausen, G. Histologische Untersuchungen über Knochentransplantationen am Menschen.
Dtsch. Z. Chir. 91, 388 (1908)
- Axhausen, G. Die histologischen und klinischen Gesetze der freien Osteoplastik auf Grund von Tierversuchen.
Langenbecks Arch.klin.Chir. 88, 23 (1909)
- Axhausen, W. Experimentelle Untersuchungen zur Theorie der induzierten Knochenneubildung (Levander).
Langenbecks Arch.klin.Chir. 266, 381 (1950)
- Axhausen, W. Der biologische Wert kältekonservierter Knochentransplantate.
Langenbecks Arch.klin.Chir. 273, 856 (1952)
- Axhausen, W. Die Knochenregeneration - ein zweiphasisches Geschehen !
Zbl. Chir. 77, 435 (1952)
- Axhausen, W. Die Knochenbildungsfähigkeit der frei überpflanzten Knochenhaut.
Zbl. Chir. 77, 27 (1952)
- Axhausen, W. Biologische Grundlagen der freien Knochenüberpflanzung.
Zbl. Chir. 79, 40 (1954)
- Axhausen, W. Der biologische Wert heteroplastischer Knochentransplantate.
Langenbecks Arch.klin. Chir. 279, 48 (1954)
- Axhausen, W. Die Individual- und Artspezifität des transplantierten Knochengewebes.
Langenbecks Arch.klin. Chir. 306, 18 (1964)
- Barth, A. Histologische Untersuchungen über Knochenimplantation.
Beiträge Path.Anat. 17, 65 - 142 (1895)
- Barth, A. Über Osteoplastik.
Langenbecks Arch.klin. Chir. 86, 859 (1908)

- Bauer, K.H. Über Sarkomgenese
Langenbecks Arch.klin. Chir.
313, 417 (1965)
- Bauermeister, A. Experimentelle Grundlagen
Aufbau einer neuen Knochenbank.
Hefte zur Unfallheilkunde
Heft 58 (1958)
- Bauermeister, A. Zur unterschiedlichen Gewebefreund-
lichkeit verschiedener Knochentrans-
plantate.
Langenbecks Arch.klin. Chir.
292, 828 (1959)
- Budrass, W. Die Verpflanzung konservierter mensch-
licher und tierischer Knochen.
Langenbecks Arch.klin. Chir.
298, 244 (1961)
- Budrass, W. Erfahrungen mit dem Kieler Span.
Medizin.- pharmazeut. Mitt.
Heft 100, 2514 Melsungen: B. Braun
(1963)
- Bush, L.F. und The Bone Bank.
C.Z. Garber J. Am. Med. Assn., 137, 588 (1948)
- Bürkle de la Camp, H. Über die Kältekonservierung von
Knochengewebe und dessen Verwendung
zu homologplastischen Verpflanzungen.
Zbl. Chir. 79, 163 (1954)
- Ecke, H. Die Transplantation der Epiphysenfuge.
Vorträge aus der praktischen Chir.
Heft 77, Ferd. Enke Verlag, Stuttg.
(1967)
- Ecke, H., K. Rompel Tierexperimentelle Untersuchungen zur
und L. Grabow Bestimmung der Qualität von Knochen-
spänen verschiedener biologischer Her-
kunft für Transplantationszwecke.
Langenbecks Arch.klin. Chir.
307, 169-178 (1964) und
307, 179-194 (1964)
- Eger, W., G. Fuchs Der Einfluß des Eiweiß- und Mineral-
und H. Stegemann gehaltes eines heterologen Knochen-
transplantates auf die Regeneration
des Knochengewebes.
Dtsch. Med. Forschung I, 55 (1963)

- Eger, W., H.Kämmerer
und G. Fuchs Beiträge zum Verhalten von Knochen-
transplantaten untersucht am Dünn-
schliff nach Tetracyclin - Markierung.
Langenbecks Arch.klin. Chir.
307, 338 (1964)
- Ehalt, W. Ergebnisse bei der Verwendung konser-
vierter Knochen.
Langenbecks Arch.klin. Chir.
279, 44 (1954)
- Fuchs, G. und
J. Schlachetzki Über den klinischen Wert eines hetero-
logen Knochentransplantates.
Chirurg 37, 174 (1966)
- Fuchs, G., H. Stege-
mann und W. Eger Der transplantierte Knochenspan und
seine Qualität nach partieller und
vollständiger Enteiweißung bei erhal-
tener organischer Substanz.
Langenbecks Arch.klin. Chir.
303, 240 (1963)
- Gohrbandt, E. Homoio-, Hetero- und Alloplastik
Langenbecks Arch.klin. Chir.
279, 14 (1954)
- Graf, R. Gefäßversorgung autoplastischer
Spongiosatransplantate und ihre
Bedeutung.
Bruns' Beitr. klin. Chir.
198, 390 (1959)
- Haasch, K. Klinische Erfahrungen mit dem Kieler
Span.
Chirurg 1, 21 (1963)
- Haasch, K. Metaplastische Knochenbildung beim
Menschen durch heterogene eiweißarme
Spongiosa.
Chirurg 32, 183 (1961)
- Heine, B. Über die Wiedererzeugung neuer Knochen-
masse und Bildung neuer Knochen.
Graefes u. Walthers J. Chir.
24, 513 (1836)
- Inclan, A. Use of preserved bone grafts in
orthopedic surgery.
J. Bone Jt Surg. A 24, 81 (1942)
- Kämmerer, H. u. W. Eger Beitrag zur Substitution von auto-
logen und heterologen Knochentransplan-
taten.
Langenbecks Arch.klin. Chir.
313, 948 (1965)

- Kienholz, M. und
B. Kemkes Untersuchungen über den immunbiologischen Wert heteroplastischer konservierter Knochenspäne.
Arch. orthop. Unfall-Chir.
48, 623 (1956)
- Knöffler, E.W. Die Theorie der Knochenregeneration
Beitr. Orthop. 14, 539 (1967)
- Koch, W. Klinische Erfahrungen mit dem Kieler Knochenspan in der Orthopädie.
Beitr. Orthop. 14, 596 (1967)
- Koch, W. und
G. Dahmen Histologische Untersuchungen über den Ein- und Umbau heterologer mazerierter Knochentransplantate.
Arch. orthop. Unfall-Chir.
54, 139 (1962)
- Kreuz, F.P., G.W. Hyatt,
T.C. Turner und
A.L. Basset Preservation and clinical use of freeze-dried bone.
J. Bone Jt Surg. A 33, 863 (1951)
- Küntscher, G. Das Callusproblem.
Langenbecks Arch.klin. Chir.
273, 835 (1952)
- Küppermann, W. Osteosynthese mit konservierten Knochen.
Mschr. Unfallheilk. 60, 74 (1957)
- Lentz, W. Die Grundlagen der Transplantation von fremdem Knochengewebe.
Stuttgart: Georg Thieme 1955.
- Letterer, E. Allgemeine Pathologie
Stuttgart: Georg Thieme 1959.
- Lexer, E. Die freien Transplantationen II.
Stuttgart: Ferdinand Enke 1924.
- Lexer, E. 20 Jahre Transplantationsforschung in der Chirurgie.
Langenbecks Arch.klin. Chir.
138, 251 (1925)
- Maatz, R. Klinische Erfahrungen mit dem eiweiß-armen Tierspan.
Langenbecks Arch.klin. Chir.
292, 831 (1959)
- Maatz, R. Leistung und Grenzen des Kieler Spans
Medizin.- pharmazeut. Mitt.
Heft 100, 2494 Melsungen: B. Braun
(1963)

- Maatz, R. Klinische Erfahrungen mit dem Kieler Span.
Langenbecks Arch.klin. Chir.
298, 239 (1961)
- Maatz, R. Der Kronentest.
Medizin.- pharmazeut. Mitt.
Bd. 42, Heft 111, 52
Melsungen: B. Braun (1968)
- Maatz, R. und
A. Bauermeister A Method of Bone Maceration.
J. Bone Jt Surg. 39 A, 153 (1957)
- Maatz, R. und
K. Haasch Vorgänge bei der Knochentransplantation.
Handbuch Medizin. Radiologie
Bd. IV/1, 633-677
Springer Verlag Heidelberg 1970.
- Maatz, R., W. Lenz
und R. Graf Die Knochenbildungsfähigkeit konservierter Späne.
Zbl. Chir. 77, 1376 (1952)
- Maatz, R., W. Lenz
und R. Graf Spongiosa Test of Bone Graft for Transplantation.
J. Bone Jt Surg. 36 A, 721 (1954)
- Maatz, R., W. Lenz
und R. Graf Experimentelle Grundlagen der Transplantation konservierter Knochen.
Langenbecks Arch.klin. Chir.
273, 850 (1952)
- Marchand, F. Zur Kenntnis der Knochentransplantation.
Verh. path. Ges., 2.Tagg. 368 (1899)
- Mohr, H.J. und
N. Notdurft Bindegewebskapseln um subcutan eingeheilte Fremdkörper und ihre Entartung zu Sarkomen.
Klin. Wschr. 36, 493 (1958)
- Notdurft, H. Experimentelle Sarkomauslösung durch eingeheilte Fremdkörper.
Strahlentherapie 100, 192 (1956)
- Ollier, L. Recherches expériment. sur les greffes osseuses.
J. Physiol. (Paris) 3, 88 (1860)
- Orell, Sv. Einpflanzung von auto-, homoio- und heteroplastischen Knochen.
Zbl. Chir. 1, 40 (1954)

- Orell, Sv. Studien über Knochentransplantation und Knochenneubildung.
Act. chir. Scand. 74, Suppl. 31
1 - 274 (1934)
- Orell, Sv. Experimentell chirurgische Studie über Knochentransplantate und ihre Anwendung in der Chirurgie.
Dtsch. Z. Chir. 232, 701-713 (1937)
- Orell, Sv. Principles and experiences at the implantation of os purum, os novum and bone granulate.
Act. orthop. belg. 18, 162 (1952)
- Ott, G. Fremdkörpersarkome.
Experimentelle Medizin, Pathologie und Klinik Bd. 32
Springer Verlag Heidelberg 1970
- Ott, G. und H.H. Jansen Sarkomentstehung nach Homoio- und Heterotransplantation von Knochen.
Langenbecks Arch.klin. Chir. 314, 1 - 14 (1966)
- Reynolds, F.C. und Oliver, D.R. Experimental Evaluation of Homogenous Bone Grafts.
J. Bone Jt Surg. 32 A, 283 (1950)
- Ritter, U. Ampullenspan
Langenbecks Arch.klin. Chir. 282, 673 (1955)
- Ritter, U. Testversuche zur Eiweißkonservierung als Grundlage für Fremdgewebetransplantationen am Menschen.
Chirurg 27, 114 (1956)
- Rohr, H., H.O. Ravn and H. Werner The osteogenetic effect of bone transplants in rabbits.
J. Bone Jt Surg. 50 B, 866 (1968)
- Roth, H. Die Konservierung von Knochengewebe für Transplantationen.
Wien: Springer 1952
- Schink, W. und H.P. Vitalli Morphologische Untersuchungen zur Stoffwechselphysiologie des Knochens.
Langenbecks Arch.klin. Chir. 313, 955 (1965)

Schweiberer, L. und
W. Axhausen

Zur Frage der osteogenetischen Potenz
des Kieler Knochenspanes.

Langenbecks Arch.klin. Chir.
313, 959 (1965)

Schweiberer, L.,
G. Hofmeister und
I. Müller

Ist der macerierter, heterologe
Knochenspan (Kieler Span) ein
Calluslocker ?

Langenbecks Arch.klin. Chir.
319, 450 (1967)

Schwier, V.

Zu den Problemen der Osteosynthese,
der Knochenneubildung und der Knochen-
verpflanzung.

Chirurg 31, 220 (1960)

Spemann, H.

Experimentelle Beiträge zu einer
Theorie der Entwicklung.

Naturwissenschaft 21, 205 (1933)

Lebenslauf

Am 1. Juli 1934 wurde ich, Gerhard Palowsky, als Sohn des Kaufmanns Franz Palowsky und seiner Ehefrau Magdalena, geb. Wimmer, in Berlin geboren.

Nach der Volksschule besuchte ich von 1945 - 1949 das Heinrich-Schliemann-Gymnasium in Berlin und mit der Verlegung des humanistischen Zweiges, das " Berlinische Gymnasium zum grauen Kloster " . Die Reifeprüfung legte ich 1954 an der Leibniz - Oberschule in Berlin ab.

Vom Wintersemester 1954/55 ab studierte ich ausschließlich an der medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin und legte im Frühjahr 1961 das Staatsexamen ab.

Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich am Kinderkrankenhaus Berlin - Wedding, dem Martin-Luther-Krankenhaus in Zeven/Bremervörde, dem Kreiskrankenhaus in Helmstedt und dem Diakonissen-Krankenhaus in Speyer/Rhein.

Nach Erhalt der Approbation war ich 1964 1 Jahr als chirurgischer Assistent im Kreiskrankenhaus Sinsheim/Elsenz tätig und erhielt meine chirurgische Ausbildung vom Februar 1965 bis März 1970 im Städtischen-Auguste-Viktoria-Krankenhaus in Berlin-Schöneberg.

Im Juli 1969 wurde ich als Facharzt für Chirurgie anerkannt.

Seit dem 1. April 1970 bin ich als Assistenzarzt in der Fachausbildung auf der urologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Berlin-Neukölln tätig.

